

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 66540

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 41544 del 14 de junio de 2018 la Superintendencia de Industria y Comercio concedió patente de invención a la creación denominada: “ANTICUERPOS ANTI-VEGF HUMANO CON REACTIVIDAD CRUZADA CON VEGF-B HUMANO”, con fundamento en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que cumplió con los requisitos legalmente previstos.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 31 de julio de 2018 con el N° NC2018/0008144, encontrándose dentro del término establecido para el efecto la sociedad LABORATORIOS LEGRAND S.A., en su calidad de Opositora, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente solicita reponer íntegramente la resolución N° 41544 del 14 de junio de 2018, por la cual se declaró infundada la oposición presentada y se otorgó el privilegio de patente solicitado en el expediente de la referencia, y en su reemplazo emita otra que, con fundamento en los argumentos expuestos en el presente escrito declare fundada dicha Oposición y niegue el privilegio de patente mencionado.

2.1. Razones de inconformidad.

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) La Resolución 41544 del 14 de junio de 2018 emitida por esa Superintendencia presenta la concesión del beneficio de patente para la solicitud de referencia, sin embargo, como se expone a continuación la materia reclamada carece de características que le otorguen claridad, soporte, unidad de invención y nivel inventivo al anticuerpo que se une a VEGF reclamado”.

A continuación la sociedad recurrente asegura que existe una serie de razones por las cuales la solicitud NC2016/0004884 concedida no cumple con los requisitos de patentabilidad y los demás comprendidos en la Decisión 486, como se expone a continuación:

“(...)

- El capítulo reivindicatorio carece de claridad, concisión, soporte y en la descripción para todas y cada una de las modalidades de anticuerpos incluidos en el alcance de la reivindicación principal.
- El capítulo reivindicatorio y en general la solicitud comprende más de un concepto inventivo por lo que no guarda el requisito de Unidad de Invención.
- El capítulo reivindicatorio no ofrece sustento para todas y cada una de las modalidades cubiertas por las reivindicaciones.
- El capítulo reivindicatorio no podía, ni debía unificar sus conceptos inventivos en los 6 CDRs son comunes tanto para el anticuerpo de partida (Ratón) como para el

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

anticuerpo humanizado.

- *La solicitud no es una invención de acuerdo con el literal b) del Artículo 15 de la D. 486.*
- *Las ventajas asociadas y referidas en la Resolución de concesión aparentemente son sólo válidas para las secuencias del anticuerpo SEQ ID NO. 5 y SEQ ID NO. 6 ya que las demás secuencias incluyen los CDRs de Ratón, que es el valor testigo que se está contrastando”.*

2.2. Exclusiones a la patentabilidad.

La sociedad recurrente llama la atención del Despacho frente a las disposiciones del artículo 15 de la Decisión 486 y al respecto asegura lo siguiente: *“el Examinador técnico pareciera no haber identificado que la materia reivindicada no corresponde a una invención ya que abarca anticuerpos murinos tal y como se encuentran en la naturaleza, lo anterior deja entrever un problema de la decisión de concesión de la invención, ya que el simple descubrimiento de CDRs en la naturaleza no es suficiente para que dicho desarrollo sea patentable bajo nuestra jurisdicción”.*

2.3. Caracterización por el resultado a alcanzar.

A continuación, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: *“(…) La reivindicación 1 concedida comprende un anticuerpo con capacidad para unirse a VEGF-A humano y VEGF-B humano y cuyas únicas características estructurales corresponden a las 6 CDRs del anticuerpo de ratón, teniendo en cuenta que este mismo anticuerpo parental de ratón es susceptible a unirse a VEGF-A y VEGF-B humano, la materia concedida claramente contraviene lo dispuesto por el Art. 15”.* De lo anterior, la sociedad recurrente concluye que: *“(…) tanto la reivindicación 1 como la reivindicación 2 se encuentran dirigidas a un anticuerpo natural de ratón cuyo único mérito se encuentra en la caracterización de un anticuerpo capaz de unirse a VEGF-A humano y VEGF-B humano, lo cual además, como mencioné en mi memorial de oposición, corresponde a un resultado a obtener”.*

2.4. Argumentos frente a la caracterización del anticuerpo.

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: *“(…) la definición de un anticuerpo mediante sus CDRs permite un sinnúmero de posibles macromoléculas obtenidas mediante la sustitución de residuos de aminoácidos en posiciones diferentes a los CDRs tanto en las cadenas variables como en la cadenas constantes, en espaciadores, en fragmentos de unión, regiones de bisagra, entre otros, los cuales son motivo de múltiples desarrollos y que involucran ventajas en la inmunogenicidad, actividad, reconocimiento, estabilidad, etc., por lo tanto, desde el punto de vista técnico, no es cierto lo que menciona la Resolución”.*

A continuación, la sociedad recurrente sostiene: *“(…) **en ningún momento de la solicitud se está definiendo la estructura aminoácida completa**, ni al reclamar mediante sus CDRs, ni al reclamar mediante las secuencias de cadena ligera o cadena pesada, que son en últimas solo una fracción de la secuencia completa del anticuerpo”* - Subrayado y resaltado por fuera del texto-

2.5. Del sustento de la materia reivindicada en la cláusula 9.

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: *“las composiciones reclamadas en las reivindicaciones 7 a 9 no poseen soporte en la descripción que permita identificar que cumplen con presentar la misma estructura y la misma actividad determinada, contrario a esto, se observa que **ni siquiera las moléculas capecitabina y fluorouracilo se***

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

incluyen dentro de la descripción como posibles compuestos de interés en combinación con los anticuerpos reclamados -Subrayado y resaltado por fuera del texto-.

2.6. De la Unidad de Invención de la materia protegida.

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: *“es evidente que la descripción determina dos conceptos inventivos contrarios que mantienen sus características en sus CDRs, razón por la cual la carencia de unidad de invención apoya el hecho de la falta de definición a partir de dichos CDRs. Veamos:*

La reivindicación 2 menciona lo siguiente:

2 El anticuerpo como se describe en la reivindicación 1, cuya cadena liviana de inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos descrita como SEQ ID NO: 4; y cuya cadena pesada de inmunoglobulina comprende la secuencia descrita como SEQ ID NO: 3.

Mientras que la reivindicación 3 incluye:

3 El anticuerpo como se describe en la reivindicación 1, cuya cadena liviana de inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos descrita como SEQ ID NO: 6; y cuya cadena pesada de inmunoglobulina comprende la secuencia descrita como SEQ ID NO: 5.

En este caso es fácil concluir que si ambas reivindicaciones comparten las mismas características de la reivindicación 1 entonces ambas reivindicaciones obedecen al mismo concepto inventivo”.

Al respecto la sociedad recurrente concluye que *“(…) esto no es ni siquiera cercano a la verdad ya que la propia descripción establece que las secuencias SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 3 provienen de ratón, más específicamente de Mus musculus”.*

La sociedad recurrente contrasta la estructura de las secuencias protegidas y resalta los CDRs para llegar a la siguiente conclusión: *“(…) Por simple definición un ‘anticuerpo natural’ de ratón, debe ser diferente al ‘anticuerpo humanizado’ el cual es una ‘secuencia artificial’, lo que quiere decir que la primera obedece a una ‘secuencia natural’ y, aunque ambas comparten las mismas CDRs -como bien lo sabe el Sr. Examinador-, no comparten la misma actividad, ni la misma estructura, criterios fundamentales para considerar que ambas secuencias no comparten el mismo concepto común inventivo”.*

A continuación, la sociedad recurrente afirma que: *“el ejemplo 7 de la solicitud explica la forma de modificación del anticuerpo parental modificando las regiones entre los CDRs para obtener un mínimo de residuos de aminoácidos de ratón para evitar reacciones inmunes en el tratamiento de personas”.* De lo anterior, la sociedad recurrente concluye que: *“(…) toda la información provista por la descripción corresponde a la obtención de anticuerpos humanizados artificiales a partir de anticuerpos de ratón naturales, con resultados positivos en cuanto a la afinidad de la molécula. Sin embargo, en este caso, la definición del anticuerpo incluye además del desarrollo, cualquier anticuerpo que presente los 6 CDRs de ratón originales, razón por la cual dentro de todas las modalidades posibles existirán conceptos inventivos que no guardan una misma estructura ni una misma función”.*

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

La sociedad recurrente afirma que la caracterización por vía de las regiones determinantes de complementariedad CDRs es equivocada y al respecto afirma lo siguiente: *“(...) es inaceptable desde el punto de vista técnico, sino que ofrece desde el punto de vista legal una perspectiva que adolece de todo fundamento ya que a partir de la falta de claridad y de unidad de invención se guió al tercero -incluida la oposición realizada- a efectuar un análisis sobre una materia que no correspondía con todas las modalidades, siendo un caso ejemplar en cuanto a la forma equivocada de reivindicar un anticuerpo mediante sus CDRs”.*

La sociedad recurrente se refiere al contenido de las reivindicaciones 2 y 3 y al respecto asegura lo siguiente: *“(...) obedecen a materia completamente opuesta y por lo tanto el capítulo no conserva un único concepto inventivo. De acuerdo con lo expresado, la solicitud no puede ser patentable y de plano debió ser rechazada”.*

2.7. Del nivel inventivo de la materia protegida.

La sociedad recurrente se refiere a los datos de efecto inesperado incluidos en la memoria descriptiva de la solicitud y respecto de lo señalado en la Resolución impugnada, en particular, frente al hecho de que la materia reivindicada superó las enseñanzas del documento D1, asegura lo siguiente: *“(...) Los datos mencionados por el Sr. Examinador obedecen al anticuerpo de ratón mMCA-AB1-anti-VEGF-A, mientras que los datos del anticuerpo humanizado corresponden como lo menciona la tabla 3 a $1.09 \times 10^{-10} M$ como se observa en la tabla 3 de la solicitud”.* Y frente al contenido de la tabla 3, la sociedad recurrente sostiene que: *“(...) ni siquiera en la actividad los dos anticuerpos (ratón y humanizado) comprenden una similaridad funcional ya que la variabilidad es tan alta que incluso muestra una constante KD similar al del documento D1 ($3.21 \times 10^{-9} M$ a $25^{\circ}C$ y $5.22 \times 10^{-9} M$ a $37^{\circ}C$)”.*

La sociedad recurrente se refiere a un estadístico de prueba y asegura que: *“(...) la varianza no permitiría incluir los dos anticuerpos como una sola invención, además que permite observar que no existe ningún efecto sorprendente de los anticuerpos de la solicitud sobre el estado de la técnica citado”.*

En relación con las enseñanzas del documento D2, la sociedad recurrente asegura que: *“(...) el documento D2 citado, reporta que el anticuerpo monoclonal Bevacizumab comprende un KD de $6,05 \times 10^{-10} M$, lo cual sería incluso más ventajoso que el anticuerpo humanizado de la solicitud concedida que presenta como resultado una constante de disociación KD de $1.09 \times 10^{-10} M$ ”.*

En cuanto tiene que ver con la sugerencia o motivación razonable, la sociedad recurrente asegura que la persona versada en la materia sí estaría motivada para derivar la estructura del anticuerpo reivindicado y protegido en la solicitud por cuanto: *“(...) podría determinar con sus conocimientos rutinarios, un anticuerpo de ratón que se une a VEGF-A y VEGF-B de humano, caracterizarlo y humanizarlo de forma sencilla, para derivar las invenciones de la solicitud”.*

Por último, la sociedad recurrente solicita que: *“(...) se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia el Despacho decreta, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene”.*

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

El artículo 80 del Código de Procedimiento administrativo y de lo contencioso administrativo (CPACA) establece lo siguiente: - *Decisión de los Recursos. Vencido el período probatorio, si a ello hubiere lugar, y sin necesidad de acto que así lo declare, deberá proferirse la decisión motivada que resuelva el recurso.*

La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

En virtud de lo anterior, este Despacho procede a revisar la actuación administrativa desplegada en el presente caso, lo anterior teniendo en cuenta que el procedimiento para comunicar el resultado del estudio se encuentra reglado en el artículo 45 de la Decisión 486 que corresponde al fundamento que permite proferir la decisión definitiva sobre la patentabilidad de la invención.

De la revisión del procedimiento adelantado en este caso se advierte lo siguiente:

3.1. Objeto, alcance y actuación administrativa.

El objeto de la solicitud corresponde a un anticuerpo humanizado con capacidad para unirse específicamente al VEGF-A humano y al VEGF-B humano y que comprende una cadena liviana de inmunoglobulina que a su vez comprende una secuencia de aminoácidos CDR1 de SEQ ID NO. 10, una secuencia de aminoácidos CDR2 de SEQ ID NO. 11 y una secuencia de aminoácidos CDR3 de SEQ ID NO. 12, en tanto que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina que a su vez comprende una secuencia de aminoácidos CDR1 de SEQ ID NO. 7, una secuencia de aminoácidos CDR2 de SEQ ID NO. 8 y una secuencia de aminoácidos CDR3 de SEQ ID NO. 9, lo anterior, de acuerdo con el alcance de la reivindicación 1.

SEQ ID NO. 10 (VL CDR1)
RASQDIFYNLN

SEQ ID NO. 11 (VL CDR2)
YSSRLH

SEQ ID NO. 12 (VL CDR3)
QQGFTLPWT

SEQ ID NO. 7 (VH CDR1)
GYTFTNFGMN

SEQ ID NO. 8 (VH CDR2)
WINTNTGEPTYVDDFKG

SEQ ID NO. 9 (VH CDR3)
YYGSTSVWYFDV

Por su parte, las reivindicaciones 2 y 3 hacen referencia a las secuencias completas de las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo, de acuerdo con los identificadores de secuencias SEQ ID NO. 4 para la cadena liviana y SEQ ID NO. 3 para la cadena pesada.

SEQ ID NO. 3 (VH)
QVKLLES~~SGPE~~ LKKPGETVKI SCKAS**GYTFT** **NFGMN**WVKQA PGKGLKWMGW
INTNTGEPTY **VDDFKG**RFAF SLETSASSAY LQISNLNED TATYFCARY**Y**
GSTSVWYFDV WGAGTTVTVS S

SEQ ID NO. 4 (VL)
ELVMTQTPSS LSASLGDRVT ITC**RASQDIF** **NYLNWYQQKP** DGPIKLLI**Y**

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

SSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLDR EDIATYFC**QQ** **GFTLPWTFGG**
GTKLEIKR

Una segunda variante de anticuerpo humanizado se caracteriza por las secuencias completas de las regiones variables de cadena pesada y ligera, de acuerdo con los identificadores de secuencias SEQ ID NO. 6 para la cadena liviana y SEQ ID NO. 5 para la cadena pesada.

SEQ ID NO. 6 (VL)
DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITC**RASQDIF** **NYLNWYQQKP** GKAPKLLI**YY**
SSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYC**QQ** **GFTLPWTFGQ**
GTKVEIKR

SEQ ID NO. 5 (VH)
QVQLVQSGSE LKKPGASVKV SCKAS**GYTFT** **NFGMNWVRQA** PGQGLEWMGW
INTNTGEPTY **VDDFKGRFVF** SLDTSVSTAY LQISSLKAED TAVYYC**ARYY**
GSTSVWYFDV WGRGTLVTVS S

Además, en la solicitud se presentan reivindicaciones relativas a composiciones farmacéuticas que comprenden las variantes de anticuerpo tal y como se caracterizan en la reivindicación 1 (de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 9) que pueden acompañarse de antioxidantes seleccionados del grupo que consiste en: metionina, ácido ascórbico, EDTA, tiosulfato de sodio, platino, catalasa, ácido cítrico, cisteína, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiosorbitol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y/o galato de propilo.

Por último se caracterizan las composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo como se describe en la reivindicación 1 en combinación con agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo compuesto por: capecitabina, una combinación de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina, carboplatino, leucovorina y oxaliplatino.

En relación con la actuación administrativa desplegada en el presente caso, este Despacho encuentra que la decisión sobre la patentabilidad de la invención fue comunicada mediante la Resolución N° 41544 del 14 de junio de 2018. En el acto administrativo se indicó que el capítulo reivindicatorio conformado por nueve (9) reivindicaciones incluido en el radicado bajo el N° NC2016/0004884 del 10 de julio de 2017 y presentado como parte de la respuesta al requerimiento de forma, cumplió con las prescripciones del artículo 14 de la Decisión 486. Asimismo, se declaró infundada la oposición presentada por la sociedad Laboratorios Legrand S. A.

3.2. Razones de inconformidad.

Frente al argumento que expone la sociedad recurrente, en su calidad de Opositora en el presente trámite, este Despacho encuentra que no le asiste razón toda vez que la materia reivindicada presenta elementos técnicos de tipo estructural que caracterizan las dos variantes de anticuerpo. Las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad CDRs son los elementos esenciales comunes a las dos variantes de anticuerpo y como se indicó en el acápite anterior, corresponden en todos sus aspectos con lo indicado en el listado de secuencias disponible junto a la memoria descriptiva de la solicitud que ingresó a fase nacional NC2016/0004884 – Sistema virtual SIPI – y en el repositorio patentscope¹ para el documento de fase internacional correspondiente WO2015/166112 o de su familia de equivalentes².

1 https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2015166112&tab=PCTDOCUMENTS&_cid=P20-K1SCNT-18411-1

2 https://www.lens.org/lens/patent/US_9388239_B2/sequences/view/5?p=0

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

En cuanto tiene que ver con los atributos de claridad y sustento de lo reivindicado en la memoria descriptiva de la solicitud este Despacho encuentra que mediante el Oficio N° 6657 del 08 de mayo de 2017 se comunicó a la sociedad solicitante el resultado del examen de forma, en virtud de las prescripciones normativas del artículo 38 de la Decisión 486. En este requerimiento se formularon objeciones frente a los aspectos de claridad de la materia reivindicada y en la respuesta presentada del 10 de julio de 2017, la sociedad solicitante presentó modificaciones al capítulo reivindicatorio.

Este Despacho dio por superadas las objeciones inicialmente trasladadas y al revisar el estado de la técnica disponible con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada se advirtió que no existen documentos que permitan anticipar ni derivar los elementos estructurales esenciales de la invención, como se puede constatar a partir del informe de búsqueda disponible en el sistema SIPI, por lo que la Superintendencia decidió otorgar el privilegio de patente a la materia tal y como fue modificada.

Visto lo anterior, no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando afirma que el capítulo reivindicatorio protegido por patente carece de claridad y concisión. En relación el requisito de sustento en la descripción este Despacho encontró que a lo largo de la misma el solicitante se refiere a la versión humanizada del anticuerpo monoclonal mMCA-AB1-anti-VEGF-A y a su capacidad para inhibir la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento celular vascular (VEGF) (SEQ ID NO. 1) cuando se contrasta frente al anticuerpo conocido Bevacizumab (Figura 2).

En otro aparte de la descripción se indica que la versión murina de los anticuerpos monoclonales de la invención neutralizan VEGF-A, de acuerdo con el resultado obtenido en un ensayo de proliferación de HUVEC con una IC₅₀ de 11ng/ml (cinco veces menor que la IC₅₀ alcanzada por Bevacizumab en el mismo ensayo), por su parte, la versión humanizada de los anticuerpos presenta una concentración de 19 ng/ml (tres veces menor que la IC₅₀ alcanzada por Bevacizumab en el mismo ensayo).

Además, se indica que la línea celular que produce corresponde al clon mMCA-AB1-anti-VEGF-A en tanto que la versión humanizada corresponde a hMCA-AB1-VEGF-A y para su producción se empleó el método Kohler, de acuerdo con el esquema de inmunización divulgado en el Ejemplo 1. Por otra parte, también se identifican los aminoácidos críticos en la unión del anticuerpo a VEGF-A por referencia a la SEQ ID NO.1.

El ejemplo 2 describe el método de producción del anticuerpo monoclonal murino de SEQ ID NO. 3 y 4 producido por el clon –hibridoma-. En el mismo ejemplo se presenta la Tabla 1 con el resumen sobre los parámetros cinéticos de la interacción mMCA-AB1-anti-VEGF-A/VEGFA₁₆₅.

Por su parte, en el ejemplo 7 se describe el método de obtención de una versión humanizada del anticuerpo y se indica que las regiones marco entre las regiones determinantes de complementariedad se sustituyeron por regiones marco homólogas obtenidas de genes IgG de líneas celulares germinales humanas y esta variante corresponde a las secuencias completas de las regiones variables de acuerdo con los identificadores de secuencia SEQ ID NO. 5 para la cadena pesada y SEQ ID NO. 6 para la cadena liviana.

En consecuencia, este Despacho encuentra el sustento correspondiente para la valoración de efectos asociados a las secuencias reivindicadas, por lo que no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando afirma que la materia carece de sustento en la memoria descriptiva.

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

3.3. Exclusiones a la patentabilidad.

Frente a la afirmación de la sociedad recurrente en cuanto a que la materia protegida no es un invención y por lo tanto, se encuentra in cursa en una de las causales de exclusión a la patentabilidad previstas en el artículo 15 de la Decisión 486, en particular, la correspondiente al literal b) “el todo o parte de seres vivos tal y como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado (...)”, este Despacho se permite indicar lo siguiente:

- Los elementos técnicos particulares que identifican a las dos variantes de anticuerpo: murino y humanizado, presentan diferencias significativas frente a los reportes disponibles en las bases de datos sobre inmunoglobulinas IgG.

Al contrastar la estructura primaria de la secuencia completa de la región variable de cadena ligera (VL) reivindicada (SEQ ID NO. 4) frente a la información disponible en la base de datos del NCBI se encuentra que el mayor puntaje tiene ocurrencia frente a secuencias provenientes de IgG de ratón parcialmente (*Mus musculus*) (Score). Las diferencias más evidentes se presentan en las regiones determinantes de complementariedad (CDRs): SEQ ID NO. 10 (VL CDR1) RASQDIFNYLN, SEQ ID NO. 11 (VL CDR2) YSSRLH y SEQ ID NO. 12 (VL CDR3) QQGFTLPWT, así como en las regiones marco de los CDRs por lo que el máximo resultado de identidad es el que se presenta para el alineamiento pareado que a continuación se relaciona, con una identidad del 90% y cobertura del 100%.

	Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
☒	immunoglobulin gamma light chain variable region [Mus musculus]	207	207	100%	3e-67	89.81%	AAT73727.1

immunoglobulin gamma light chain variable region, partial [Mus musculus]

Sequence ID: AAT73727.1 Length: 116 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 108 GenPept Graphics

Next Match Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
207 bits(526)	3e-67	Compositional matrix adjust.	97/108(90%)	106/108(98%)	0/108(0%)
Query 1	ELVMTQTPSSLSASLGDRVTITCRASQDIENYLNWYQQKPDGPIKLLIYYSSRLHSGVPS				60
	ELVMTQ+PSSLSASLGDRVTI+CRASQDI NYLNWYQQKPDG +KLLIYY+SR LH+GVPS				
Sbjct 1	ELVMTQSPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHAGVPS				60
Query 61	RFGSGSGTDYSLTISNLDREDIATYFCQQGFTLPWTFGGGKLEIKR			108	
	RFGSGSGTDYSLTISNL++EDIATYFCQQG+TLP+TFGGGKLEIKR				
Sbjct 61	RFGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPTYFGGGKLEIKR			108	

BLAST® » blastp suite » results for RID-UEYC67E601N

[Edit Search](#)

[Save Search](#)

[Search Summary](#)

Job Title

SEQ_VL

RID

[UEYC67E601N](#) Search expires on 10-18 04:11 am [Download All](#)

Program

BLASTP [Citation](#)

Database

nr [See details](#)

Query ID

lcl|Query_69104

Description

SEQ_VL

Molecule type

amino acid

Query Length

108

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

Así las cosas, no es posible concluir que se trata de una secuencia de ocurrencia natural, porque al consultar las demás referencias disponibles bajo los números de acceso se encuentran diferencias estructurales significativas, en particular frente a los reportes más antiguos para la cadena ligera de inmunoglobulina [*Mus musculus*] N° de acceso: AAA67439.1 de 1995.

En el mismo sentido ocurre para el caso de la estructura primaria de la secuencia completa de la región variable de cadena pesada (VH) reivindicada que al contrastarla con la información disponible en el NCBI se encuentra que el mayor puntaje tiene ocurrencia frente a secuencias provenientes de IgH de ratón parcialmente (*Mus musculus*) (Score). Las diferencias más trascendentales se presentan en las regiones determinantes de complementariedad (CDRs): SEQ ID NO. 7 (VH CDR1) GYTFTNFGMN, SEQ ID NO. 8 VH CDR2) WINTNTGEPTYVDDFKG y SEQ ID NO. 9 (VH CDR3) YYGSTSVWYFDV, así como en las regiones marco de los CDRs por lo que el máximo resultado de identidad es el que se presenta para el alineamiento pareado que a continuación se relaciona, con una identidad del 88% y cobertura del 100%.

	Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
☒	Mouse rearranged anti-NP antibody IgH chain mRNA, VDJ region from hybridomas P2-29, P2-30, P2-35, P2-36 and P2-37	220	220	100%	4e-72	87.60%	M60249.1

Mouse rearranged anti-NP antibody IgH chain mRNA, VDJ region from hybridomas P2-29, P2-30, P2-35, P2-36 and P2-37
Sequence ID: [M60249.1](#) Length: 360 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 360		GenBank	Graphics	Next Match Previous Match		
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	Frame
220 bits(561)	4e-72	Compositional matrix adjust.	106/121(88%)	113/121(93%)	1/121(0%)	+1
Query 1		QVKLLSGPELKKPGETVKISCKASGYTETNFGMHWKQAPGKGLKWMGWINTNTGEPTY				60
Sbjct 1		Q++L++SGPELKKPGETVKISCKASGY FT +GMHWKQAPGKGLKWMGWINT TGEPTY				180
Query 61		VDDFKGRFAFSLETSASSAYLQISNLNEDTATYFCARYYGSTSVWYFDVWGAGTTVTVS				120
Sbjct 181		DDFKGRFAFSLETSAS+AYLQI+NL NEDTATYFCARYYG T WYFDVWGAGTTVTVS				357
Query 121	S	121				
Sbjct 358	S	360				

BLAST® » tblastn » results for RID-UGZGECTG015

Edit Search

Save Search

Search Summary

Job Title

SEQ_VH

RID

UGZGECTG015

Search expires on 10-18 22:43 pm

Download All

Program

TBLASTN

Citation

Database

nt

See details

Query ID

lcl|Query_28679

Description

SEQ_VH

Molecule type

amino acid

Query Length

121

Other reports

En consecuencia, no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que la materia reivindicada no corresponde en todos sus aspectos técnicos a una invención porque como se demostró las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera de las variantes de anticuerpo monoclonal murino y su versión humanizada no forman parte de la naturaleza.

En punto de la discusión sobre invenciones relacionadas con material biológico el Tribunal Andino de Justicia ha señalado lo siguiente: “(...) En efecto, conforme a lo dispuesto por el artículo 15 de este último cuerpo normativo, no se consideran invenciones el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, ni los

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

procesos biológicos naturales, ni el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma.

No desvirtúa sin embargo lo anterior, la posibilidad de patentar invenciones relativas a material biológico, puesto que la referida exclusión únicamente comprende las materias tal como se encuentran en la naturaleza, pero no las que hayan sido modificadas u obtenidas mediante procedimientos biológicos en los que exista una relevante actividad humana, en cuyo caso se podría hablar de vida “creada” por el hombre con el uso de la biotecnología”³.

En consideración a lo anterior, el caso bajo revisión corresponde a un producto relativo a un anticuerpo monoclonal murino y su versión humanizada, cuyos elementos técnicos particulares corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) que no están comprendidas en la naturaleza en razón a que fueron modificadas mediante procedimientos biotecnológicos. Los seis CDRs son el resultado de un procedimiento de mejoramiento y en ninguna de las referencias citadas por la sociedad recurrente se demuestra de manera inequívoca que forman parte de secuencias tal y como se encuentran en la naturaleza, además, la sociedad recurrente omite la información relativa al alineamiento y a la fecha de publicación de la referencia citada.

En contraste, este Despacho verificó las bases de datos relacionadas con secuencias y encontró diferencias significativas frente a las secuencias de inmunoglobulinas G y H provenientes de ratón, de manera que no hay razón técnica que permita asegurar que la materia de la reivindicación 1 pertenece al campo de los aislamientos o se trata de un anticuerpo natural.

3.4. Caracterización por el resultado a alcanzar.

Por otra parte, la sociedad recurrente falla al señalar que la caracterización de los seis (6) CDRs son resultados que se pretenden alcanzar. Con el ánimo de aclarar este punto, es importante señalar qué se entiende por un resultado que se pretende alcanzar y al respecto, el Manual Andino de Patentes señala lo siguiente: “(...) las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado”⁴.

En vista de lo anterior, este Despacho encuentra que las reivindicaciones evaluadas presentan los elementos estructurales esenciales del anticuerpo: las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) como elementos técnicos comunes a las dos modalidades particulares de la invención: el anticuerpo murino y su versión humanizada caracterizados por las secuencias completas de las regiones variables de cadena pesada y ligera. Por lo anterior, no es cierto que la reivindicación defina la invención por el resultado que se pretende alcanzar, es decir, en términos de la constante de disociación o el efecto farmacológico buscado.

3.5. Argumentos frente a la caracterización del anticuerpo.

En cuanto tiene que ver con el argumento de la sociedad recurrente frente a que la definición del anticuerpo por sus CDRs permite un sinnúmero de posibles

³ Proceso 21-IP-2000. M.P. Luis Enrique Farías Mata. P. 9.

⁴ Manual Andino de Patentes, 2004. P. 41.

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

macromoléculas, este Despacho considera pertinente aclarar que en la reivindicación 1 se presentan los elementos esenciales de la materia reivindicada y en el presente caso corresponden a las regiones determinantes de complementariedad que son comunes en dos variantes de anticuerpo caracterizadas en las reivindicaciones dependientes 2 y 3. En el presente caso la invención tiene fundamento en la construcción de anticuerpos que presenten mayor afinidad por su epítipo, por lo que no hay razón para limitar el derecho exclusivo solo a aquellos casos en los que se caractericen las cadenas constantes, los espaciadores, fragmentos de unión, regiones bisagra, entre otras, cuando con la invención los investigadores han buscado desarrollar variantes de anticuerpo monoclonal anti-VEGF que presenten mejoras en la interacción con su diana terapéutica.

También resulta del caso aclarar que para la Superintendencia es claro el alcance de la materia protegida en el sentido que se trata de una estructura de anticuerpo caracterizada por la secuencia correspondiente a la región variable de cadena ligera y pesada y por sus CDRs, que corresponden a la fracción que determina su interacción con el epítipo, es decir, la región que se buscó mejorar con la invención.

3.6. Del sustento de la materia reivindicada en la cláusula 9.

En cuanto tiene que ver con el sustento de la materia caracterizada en la reivindicación 9, es decir, las composiciones que involucran una variante de anticuerpo en combinación con agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: capecitabina, irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina, carboplatino, oxaliplatino, es del caso señalar que el concepto común frente a todas las variantes de combinación corresponde a la variante de anticuerpo nuevo e inventivo caracterizado en la reivindicación 1, de manera que el derecho exclusivo recae sobre cualquier combinación en la que se encuentre involucrada dicha variante, de manera que no es posible limitar el concepto inventivo y sus aplicaciones a solo a aquellos casos ejemplificados, por lo que se admitió la caracterización de las posibles combinaciones que tienen ocurrencia en la farmacoterapéutica del cáncer, siempre que se involucre en ellas el anticuerpo caracterizado en las reivindicaciones 1 a 3.

3.7. De la Unidad de Invención de la materia protegida.

Contrario al argumento de la sociedad recurrente, los elementos técnicos particulares se definen de forma clara y precisa en la reivindicación 1 y se repiten en las dos variantes de anticuerpos caracterizadas en las reivindicaciones dependientes 2 y 3. Y como se demostró antes, si bien existen referencias sobre anticuerpos de ratón cuya estructura es similar a la de los CDRs definidos en la reivindicación 1, son claras las diferencias técnicas en la estructura de los mismos.

Tampoco le asiste razón a la recurrente cuando argumenta que no hay invento porque las dos variantes parten de mejoramientos sobre anticuerpos provenientes de *Mus musculus*. El Tribunal Andino de Justicia se ha pronunciado al respecto y ha sostenido que a partir de material biológico es posible desarrollar invenciones, de manera que es posible partir del conocimiento que se tiene sobre estructuras naturales y modificarlas con el uso de las técnicas de la biotecnología para lograr mejoras asociadas a las CDRs y a las regiones marco de las CDRs, con el objetivo de obtener productos con mayor afinidad e interacción con el epítipo.

Por otra parte, este Despacho demostró que las CDRs definidas en la reivindicación 1 no son estructuralmente idénticas a los reportes disponibles en las bases de datos de secuencias con un origen común de *Mus musculus*, de manera que no hay razón técnica que permita afirmar que los CDRs reivindicados son tal y como se encuentran en la

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

naturaleza. De manera que no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando afirma que no se debió otorgar el privilegio de patente por el hecho de que en los datos de identificación de la secuencia se indique un origen común.

En cuanto tiene que ver con los criterios fundamentales para evaluar la unidad de invención, la sociedad recurrente falla al afirmar que el origen determina los elementos técnicos particulares comunes a una serie de anticuerpos. En primer lugar, no es cierto que los CDRs reivindicados sean idénticos a los de ocurrencia natural para IgG o IgH de *Mus musculus* y en segundo lugar no es cierto que por el hecho de que un anticuerpo se dirija a ratón y otro corresponda a su versión humanizada se deba descartar la posibilidad de identificar un elemento común frente a ellos para poder reivindicarlos bajo la misma solicitud de patente, en consideración al concepto común inventivo general correspondiente a sus CDRs. Contrario a lo que manifiesta la sociedad recurrente, bajo el concepto de unidad de invención es posible reivindicar una serie de variantes que comparten una serie de elementos técnicos particulares o un concepto inventivo general.

En relación con la versión humanizada, es cierto que en el ejemplo 7 se explica la modificación que se realiza sobre la región marco de los CDRs para obtener una versión humanizada del anticuerpo de manera que resulte compatible al administrarlo a un paciente. Sin embargo, la sociedad recurrente falla al señalar que los CDRs son idénticos a las inmunoglobulinas IgG e IgH de ratón, de hecho los alineamientos aportados no presentan el reporte de la publicación ni la fecha en la que se identificaron y al consultar la base de datos disponible del NCBI lo que se logra concluir es que se trata de versiones modificadas, motivo por el cual, la materia superó el análisis de exclusiones a la patentabilidad y por otra parte, el estudio de los requisitos de patentabilidad. Así las cosas, existe el fundamento técnico que le permitió a la Superintendencia concluir que la materia reivindicada cumple con los requisitos señalados en la Decisión 486 para la concesión de la patente.

3.8. Del nivel inventivo de la materia protegida.

Frente al resultado del examen de patentabilidad y de forma particular, en relación con el cumplimiento del requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486, este Despacho encuentra que los datos de efecto inesperado, a los que se refiere la sociedad recurrente, corresponden a los datos de interacción de las variantes murinas y humanizadas del anticuerpo.

La Tabla 1 del Ejemplo 2 presenta los datos de afinidad del anticuerpo monoclonal de ratón purificado mMc-AB1-anti-VEGF-A con respecto a la proteína VEGF-A₁₆₅ (SEQ ID NO. 1) (K_D $5,3 \times 10^{-12}$ 1/M), en tanto que la Tabla 3 del Ejemplo 8 presenta los datos de afinidad entre la versión humanizada y la SEQ ID NO. 1 (K_D $1,09 \times 10^{-10}$ 1/M).

Ahora bien, en cuanto tiene que ver con la relevancia de los resultados para efectos de determinar la patentabilidad de la materia, en particular para determinar el mérito inventivo de las variantes, es del caso señalar que el método problema solución para la valoración del requisito establece que la primer aproximación al documento más cercano se debe realizar teniendo en cuenta los elementos esenciales de la invención, es decir, la estructura. Teniendo en cuenta lo anterior, los CDRs definidos en la reivindicación 1 no se derivan de ninguno de los documentos disponibles en el estado de la técnica, por lo que este Despacho clasificó el estado de la técnica como A y publicó en el sistema SIPI el resultado del informe de búsqueda.

De manera que en ausencia de divulgaciones estructurales específicas y dada la evidencia de un efecto técnico asociado a las variantes diseñadas se llegó a la conclusión

Ref. Expediente N° NC2016/0004884

que la materia reivindicada cumple con el requisito de nivel inventivo. De hecho, frente al tema de estructura inesperada, el Manual Andino de Patentes señala que en aquellos casos en los que la estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia, el examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo, como ocurre en el presente caso con las variantes de anticuerpo reivindicadas.

Por otra parte, frente a la sugerencia o motivación razonable es decir, el último paso que establece el método problema solución para la valoración de nivel inventivo es del caso señalar que no existen documentos técnicos que permitan asegurar que la persona versada en la materia contaba con la información suficiente para derivar los elementos técnicos que caracterizan a las variantes de anticuerpo reivindicadas, por lo que este Despacho reconoció la patentabilidad a la materia tal y como se encuentra reivindicada.

Por lo anteriormente expuesto, encuentra este Despacho procedente confirmar la decisión y se reitera que el objeto reivindicado cumple con los requisitos de patentabilidad, por lo tanto, no hay lugar a revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

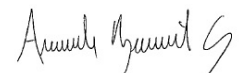
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 41544 del 14 de junio de 2018, por medio de la cual se concedió una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad LABORATORIOS LEGRAND S.A., en su calidad de Opositora, al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET y al Laboratorio Pablo Cassará SRL, en su calidad de Solicitantes, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por estar agotada la etapa de revisión.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 25 de noviembre de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2019.11.26
09:02:40 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

